Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. A. Schittenhelm

Hepatorenale Affektionen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paulus Weigel

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. A. Schittenhelm

Hepatorenale Affektionen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paulus Weigel

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Prof. *Dr. A. Schittenhelm*

Tag der mündlichen Prüfung:
17. Mai 1939.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet!

Hepatorenale Affektionen, Hepatonephritis und hepatorenales Syndrom sind heute ein Kapitel der Medizin, das sehr im Widerstreit der Meinungen liegt. Eine kritische Betrachtung aller dieser Zustände soll meine Arbeit darstellen, die sich dabei auf Ergebnisse des Schrifttums der letzten Jahre stützt.

Aus der Fülle der physiologischen Leistungen von Leber und Nieren sei hier nur das Wenige herausgegriffen, was für die folgenden Gedankengänge von Wichtigkeit erscheint. Es handelt sich dabei um die zentrale Stellung beider Organe im Wasserhaushalt und Eiweißmetabolismus unseres Körpers.

Die Leber hat sich mit den höheren Eiweißprodukten, die ihr durch die Vena portae zugeführt werden, auseinanderzusetzen. Sie tut dies auf zweierlei Weise, indem sie diese Stoffe spaltet und daraus einerseits Abfallprodukte bereitet und anderseits körpereigenes Eiweiß aufbaut. Schlacken zu eliminieren (und z. T. noch zu entgiften) ist dann in der Hauptsache eine Angelegenheit der Nieren. Wenn nun diese wichtigen Funktionen notleiden, kommt es zu Störungen, die man am einfachsten an der Reststickstofferhöhung im Blut sehen kann. Letztere kann dadurch bedingt sein, daß entweder die Leber die höheren Aminosäuren nicht mehr abbaut, oder daß die Niere die ausscheidungspflichtigen Eiweißabfallstoffe retiniert. Ueber die Bedeutung der Nieren im Wasserstoffwechsel zu schreiben ist wohl überflüssig, dagegen sei auf den diesbezüglichen Einfluß der Leber etwas näher eingegangen. *Mauthner* und *Pick* haben gezeigt, daß die Leber durch haemodynamische Vorgänge den Flüssigkeitsstrom zu regulieren vermag. In ihrem Versuch wurde einem Hund durch eine Ecksche Fistel die Leber ausgeschaltet, wodurch das Blut länger hydrämisch blieb als unter normalen Verhältnissen. Für gewöhnlich soll die Leber durch förmliche Ventile aus glatter Muskulatur das vom Darm resorbierte Wasser abpressen, sodaß eine Hydrämie verhindert wird. Die abgepreßte Flüssigkeit nimmt dann ihren weiteren Weg durch die Lymphräume der Leber und den Ductus thoracicus in den Blutstrom und von da in die Gewebe, besonders in Haut und Muskulatur. Hiervon wird sie dann entsprechend dem Bedarf ans Blut wieder abgegeben und durch die Nieren ausgeschieden. Den anatomischen Nachweis für diese Sperr-

vorrichtungen an den Venae centrales und ihren Zuflußästen lieferte *Popper* und für die menschliche Hepar stammt er von *Ellias* und *Feller*. Neben dieser Wirkung auf die Blutkonzentration und damit auf die Diurese schreibt man der Leber auch einen hormonalen Einfluß zu, der auf die Wasserausscheidung fördernd oder hemmend wirke. *(Wagner, Mauthner, Molitor* und *Pick)*. An einem hormonalen Faktor, der sich auf den Quellungszustand des Gesamtorganismus erstreckt, hat *Adlersberg* gedacht, des weiteren *Fröhlich* und *Zak*.

Schon vor reichlich zwei Menschenaltern, im Jahre 1858, beschrieb *Frerichs* und später *Lebert, Budd, Möbius* und *Virchow* histologische Veränderungen der harnbildenden Organe, die im Anschluß an Ikterus aufgetreten waren. Sie sahen in dem reichlichen Gallepigment, das unter Verschonung der Glomeruli die Tubuli contorti befallen hatte, ein schädigendes Agens für die Nieren. 1861 berichtete *Rokitansky* von einer Phosphorvergiftung, die zu Lebersteatose bei stark verfetteter Niere geführt hatte. Besonders auf die Nierenalteration legte er großen Wert, glaubte er doch ursprünglich, diese für das Entstehen der akuten Leberatrophie verantwortlich machen zu können. Im letzten Drittel des vorigen Jahrhunderts finden wir dann Aufzeichnungen der Franzosen *Bouchard, Lancereaux, Cornil* und *Brault,* die auf den ursächlichen Zusammenhang von Leber- und Nierenerkrankungen hinwiesen, und in den 90er Jahren schuf *Richardière* den Begriff der Hépatonéphrite. Trotzdem blieben die Wahrnehmungen wenig bekannt. Erst 1908 kamen *Widal* und *Abrami,* und ein Jahr darauf *Quenu* und *Joltrain* wieder mit Arbeiten über die Kombination von Leber- und Niereninsuffizienz an die Öffentlichkeit. Ihnen fiel auf, daß nach septischen Zuständen Ikterus mit Oligurie oder Anurie sich einstellte. Daß nach operativen Eingriffen an den Gallenwegen auch an eine Mitbeteiligung der Nieren gedacht werden könne, fand bald darauf durch *Clairmont* und *Haberer* eine zusammenfassende Berücksichtigung. Größere Beachtung wurde der hepatorenalen Insuffizienz jedoch erst im Weltkriege geschenkt durch das häufige Vorkommen eines Krankheitsbildes, das deutscherseits von *Weil* und in Frankreich von *Mathieu* beschrieben worden war, weil hier oft das anatomische Ergebnis in gar keiner Weise zu den schweren klinischen Erscheinungen passen wollte.

In der letzten Zeit häufen sich nun die Berichte von Internisten, Chirurgen und Pathologen, die auf die funktionelle Verkettung von Leber und Nieren in Krankheitstagen hinweisen.

Bevor auf diese Dinge näher eingegangen wird, sei mir noch gestattet, ein Wort über die enge Wechselbeziehung der Leber auch zu anderen Organen unter pathologischen Verhältnissen zu sagen,

ohne dabei einen Anspruch auf vollständige Darstellung geltend zu machen.

Als klassisches Beispiel dafür möchte ich das hepatolienale Syndrom anführen. Es ist dies heute für die Medizin ein ziemlich klar umrissener Begriff, wobei man bekanntlich unter Syndrom ein häufiges Zusammenspiel von Krankheitserscheinungen zu verstehen hat, die für sich nicht genügen, um eine bestimmte Erkrankung zu kennzeichnen. Wenn also der Ausdruck „Syndrom" gebraucht wird, dann ist er, schon allein gemessen an der Häufigkeit des Vorkommens, bei Leber-Milzaffektionen bestimmt am Platze.

Wir wissen, daß Erkrankungen der Leber und der Milz gleichzeitig durch ein und dieselbe Ursache bedingt sein können, wobei einmal die Leber und das andere Mal die Milz mehr betroffen werden, eine Tatsache, die von *Claude* eindrucksvoll bewiesen wurde, indem er durch eine künstliche Infektion auf dem Blutweg eine hypertrophische Lebercirrhose mit Milztumor erzielte, oder aber, daß eine Milzstörung eine Leberaffektion nach sich zieht und umgekehrt. Es ist dies leicht verständlich, wenn man bedenkt, daß Leber und Milz die beiden großen Blutdepots unseres Körpers darstellen und auch die Organe sind, die am reticuloendothelialen System stärksten Anteil haben.

Gleich im Anschluß daran kann man sagen, daß es sich bei den cirrhotischen Vorgängen an der Leber nicht nur um einen rein örtlichen Prozeß sondern um eine diffus hepatolienale Erkrankung mit Beteiligung des reticuloendothelialen Systems handelt. Im Anfangsstadium ist manchesmal der Milztumor das einzige Symptom einer Cirrhosis hepatis. Das Charakteristikum der hypertrophischen Lebercirrhose Hanot ist die große Leber und Milz mit Ikterus ohne Aszites, während zu der *Laennec*schen atrophischen Cirrhose die reduzierte Hepar ohne Ikterus mit Milztumor und Aszites gehört. Bei Morbus Banti haben wir ebenfalls das Nebeneinandervorkommen von cirrhotischen Veränderungen, die zunächst die Milz befallen und dann auch in der Leber um sich greifen. Die Milz bietet dabei das bekannte histologische Bild der Fibroadenie; Anaemie, Aszites und Kachexie vervollständigen dieses Syndrom. Die Haemochromatose oder auch Bronzediabetes genannt ist eine nicht allzu häufige Art von Cirrhose, die mit einer verdickten, höckerigen Leber und Milz einhergeht. Daß sich bei akuten Formen der Leberatrophie meist eine Milzvergrößerung einstellt, ist allgemein bekannt. Die *Gaucher*sche Krankheit ist durch einen starken Milztumor und anatomisch durch die großen lipoidhaltigen Zellen in Leber, Milz und Knochenmark ausgezeichnet. Bei *Kala Azar* und der *Leishmann*schen Kleinkinderanaemie vermißt man fast nie die Leberschwellung und den Milztumor. Die Endo-

carditis lenta zeigt fast regelmäßig neben dem Herzfehler eine nicht zu geringe Vergrößerung von Leber und Milz, die über das übliche Maß einer Stauung hinausgeht. Bei der Cholangitis macht sich, je länger die Entzündung, eine Mitbeteiligung der Milz bemerkbar. Man findet bei Zwischenhirn- und Hypophysenkranken Vermehrung der Größe und Konsistenz von Leber und Milz. Der haemolytische Ikterus ist ein ausgesprochen hepatolienales Krankheitsbild, weshalb vorgeschlagen wurde, besser von einem hepatolienalen Ikterus zu sprechen *(Eppinger)*. Wir sehen bei der perniciösen Anaemie das Auftreten einer Leberschwellung mit geringem Milztumor. Große Milz und Lebervergrößerung ohne gleichzeitige Urobilinurie, starke Harnsäureeliminierung und das Fehlen auch des leichtesten Grades einer Gelbsucht weisen darauf hin, daß eine Leukämie vorliegen könnte, und man nennt sie dann gegebenenfalls die leukämische Leber- und Milzvergrößerung. Länger persistierende septische Zustände verlaufen kaum ohne die erhebliche Volumenzunahme beider Organe. Bei Lymphogranulomatose läßt sich gar oft eine synchrone Leber- und Milzschwellung beobachten. Schließlich sei noch die Syphilis der Eingeweide genannt, deren Teilerscheinung die Lues hepatis mit dem derben Milztumor ist.

Neben der Milz ist die Bauchspeicheldrüse am häufigsten bei den verschiedenen Leberparenchymerkrankungen betroffen. Gleichwohl spricht aber hier niemand von einem „hepato-pankreasalen Syndrom". Auch dafür glaubt man eine Erklärung gefunden zu haben; man weiß, daß größere Lymphgefäße die Verbindung zwischen den Lymphbahnen der Gallenblase und des Pankreas herstellen, wodurch ein lymphatisch verketteter Organverband hergestellt ist *(Eppinger)*. Ferner besteht entwicklungsgeschichtlich eine gewisse Verwandtschaft zwischen beiden Drüsen, was beim Menschen noch durch die gemeinsame Papilla Vateri dokumentiert wird. Bei niederen Tieren sind bekanntlich Leber und Pankreas ein einheitliches Organ. Diese beiden Momente lassen es also verstehen, daß Krankheitsvorgänge in einem Organ gar oft und gern auf das andere übergreifen. Lebercirrhosen sind nicht selten mit Pankreascirrhosen kombiniert, was klinisch oft nur durch hartnäckige Fettdurchfälle mit starker Abmagerung in Erscheinung tritt. Ueberhaupt sind Pankreasstörungen des öfteren das einzige Merkmal einer Cirrhosis hepatis, also so, wie wir es vom Milztumor schon gesehen haben. Auch im Gefolge von so mancher Form von akuter Leberatrophie mit Fettstühlen finden sich in tabula schwere Alterationen der Bauchspeicheldrüse. Sehr gefürchtet als schwere Komplikation ist die akute Pankreatitis im Verlaufe der akuten chronischen Gallenblasenentzündung.

Zunächst wollen wir nun einmal sehen, ob und wie uns das Tierexperiment den ursächlichen Zusammenhang zwischen einer primären Lebererkrankung und sekundären Nierenstörung zu erklären vermag.

Die Literatur kann hierfür mit einer Fülle von Arbeiten aufwarten. In der Hauptsache handelt es sich um Versuche, die Leber durch Zirkulationsstörung oder Traumen zu schädigen und so eine Sachlage zu schaffen, die möglichst nahe an die klinischen Gegebenheiten herankommt.

Burdenko fand nach Unterbindung der Vena portae an Hunden und Kaninchen Atrophie der Leber und Veränderungen der Tubuli contorti im Sinne einer Vacuolenbildung, Eiweißentartung und trüber Quellung des Epithels, deren Zellkerne sich durch Färbemethoden nicht so gut darstellen ließen wie die in den übrigen Nierenpartien. Er legte dabei besonderen Wert auf die Feststellung, daß die Nieren verhältnismäßig lange den Defekten der geschädigten Leber widerstanden, und erst kurz vor dem Tode ausgeprägtere Veränderungen auftraten. *Gundermann* machte Ligaturen an der linken Portalvene (er wollte eigentlich Magengeschwüre damit hervorrufen) und erhielt einen hochgradigen Leberschwund, der mit Oligurie und Albumen, Cylindern und Erythrocyten im Harn einherging. Das histologische Ergebnis war hochgradige Epitheldegeneration der Tubuli contorti, während die Glomeruli intakt geblieben waren. *Boyce* machte traumatische Lebernekrosen, die zu schockartigen Zuständen mit Albuminurie, Hämaturie und Rest-N-Vermehrung führten, die Vorgänge waren jedoch reversibler Natur. Nach Unterbindung der Arteria hepatica erzielte *Furtwängler* wohl Eiweiß im Harn und trübe Schwellung der Nieren aber sonst keine schweren Funktionsstörungen. *Helwig* und *Schutz* bekamen in ihren Versuchen nach Verletzung des Leberparenchyms ohne Zerreißung der Kapsel beträchtliche Nekrosen mit Blutaustritten in das Interstitium. Kamen die Tiere nach 12 Stunden zum Exitus, so war der Urinbefund zuvor durch reichlich Eiweiß, Cylinder und rote Blutkörperchen gekennzeichnet. Autoptisch wurden schwere Nierenveränderungen mit Epitheldegeneration der Tubuli contorti festgestellt. Den Tieren, die wohl infolge geringfügiger Leberläsionen mit dem Leben davonkamen, konnte man im Harn anfänglich ebenfalls Eiweiß, Cylinder und Erythrocyten nachweisen, ferner Azotämie, Erscheinungen, die sich aber bald wieder verloren, und wo dann auch histologisch gar keine Schädigungen mehr nachgewiesen werden konnten. Nach Abklemmen der Leberarterie, wodurch Koagulationsnekrosen der Hepar entstanden, fanden sie fortschreitende Oligurie mit Albuminurie und Haematurie und hohe Reststickstoffwerte im Blut; die Sektion ergab ausgeprägte degenerative Prozesse

an den Epithelien der Nierenkanälchen. *Pytel* stellte umfangreiche Versuche an; er unterband an Kaninchen die Leberarterie, oder setzte am Leberparenchym subcapsulär ein Trauma oder machte intravenöse oder intraperitoneale Injektionen von Blut, das anderen schon hepatorenal erkrankten Tieren entnommen worden war. In über 50 Fällen sprach nach seiner Ansicht für eine geschädigte Niere histologisch Veränderungen des Gefäßbindegewebes im Sinne einer extra- und intraglomerulären akuten Glomerulitis, degenerative Prozesse an den Tubuli contorti und klinisch Azotämie, Albuminurie, Haematurie und Cylindrurie. Eine Anzahl von Versuchen fiel allerdings negativ aus, und er führte das darauf zurück, daß die Leberparenchymschädigung zu geringfügig gewesen sei. Seine Ergebnisse stimmen zum Teil auch mit denen von *Boyce* und *Zaregese* überein.

Als zusammenfassende Erklärung für alle diese Vorgänge sei noch die Meinung von *Pytel* angeführt: „Die Störung der Nierenfunktion steht in Zusammenhang mit einer Läsion des glomerulären und tubulären Apparates durch die im Blute bei Erkrankung oder Schädigung des Leberparenchyms zirkulierenden Stoffe. Diese toxischen Stoffe entstehen augenscheinlich in den nekrotischen Leberherden oder sie werden der Leber aus dem Darm zugeführt und gelangen unentgiftet in den Kreislauf, da die entsprechende Funktion (die Lebersperre) durch ihre Erkrankung gestört ist. Ich konnte ebenfalls feststellen, daß die Wirkung dieser toxischen Stoffe sich auf die Wandungen aller Gefäße überhaupt erstreckt; besonders intensiv aber wurden die Malpighischen Knäulchen und das Epithel der Tubuli contorti angegriffen."

Diese Autoren sahen also in den manchmal doch recht belanglosen histologischen Befunden eine genügende Grundlage und Ursache für die klinischen Erscheinungen.

Andere Autoren beurteilen aber, wie wir noch sehen werden, diese histologischen Alterationen sehr viel anders!

Wie schon eingangs erwähnt, bestehen bei den einzelnen Klinikern über die kombinierte Leber-Nierenerkrankung große Meinungsverschiedenheiten. Das kommt daher, daß man vor allem zur Symptomatologie derselben eine entgegengesetzte Einstellung hat. Genauer ausgedrückt heißt das: außer Krankheitszeichen, die mit Sicherheit auf die Leber weisen (Ikterus, pathologische Exkretion von Gallebestandteilen, pathologischer Ausfall mancher Leberfunktionsprüfungen) und solchen, die für eine Nierenalteration sprechen (Harnbefund, Indikanämie, Urikämie), gibt es Symptome, die man vielerorts den Nieren zuschreibt und, wenn sie beobachtet werden, als Nierenstörung dokumentiert. Gemeint sind damit z. B. die Reststickstofferhöhung,

leichte Albuminurie, die niedrigen Harndichten bei geringer Urinmenge, hypochlorämische Azotämie, Xanthoproteïnämie und Störungen im Rhythmus der Diurese.

Nach welchen primären Leberveränderungen treten nun sekundär Störungen von Seiten der Nieren auf, die nach der Ansicht einer ganzen Reihe von Autoren zu dem Ausdruck „hepatorenales Syndrom" berechtigen?

Kehr, Clairmont und *Haberer, Staeheli, Steinthal* und neuerdings *Hofmann* beschrieben Fälle, wo nach Cholecystektomie sich Oligurie und Anurie eingestellt hatten. Dabei wurden Nierenalterationen von der leichtesten Affektion bis zu degenerativen Prozessen oder Rindennekrosen gefunden. *Hofmann* legte besonderen Wert auf die Feststellung der großen Flüchtigkeit bzw. Reversibilität dieser Schädigungen, falls die Patienten nicht zum Exitus kamen und sah die Ursache der Anurie z. T. in einem reflektorischen Spasmus der Nierengefäße, der durch Toxine der geschädigten Leber ausgelöst worden war; in der Hauptsache führte er aber die Anurie auf eine Störung der Leber selbst zurück, die der Niere gar keine Flüssigkeit zur Ausscheidung angeboten habe.

Besonders eingehend haben sich die Amerikaner mit den postoperativen Verhältnissen beschäftigt. *Helwig* und *Schutz* berichteten über hepatorenale Erscheinungen, die nach Leber- und Gallengangsoperationen und auch nach akuter Verletzung der Leber aufgetreten waren. Wie traten diese klinisch zutage? Die Patienten fühlten sich anfänglich wohl und bekamen erst am 5. bis 8. Tag nach dem chirurgischen Eingriff sehr hohe Temperaturen, beschleunigten Puls und aufgetriebenen Leib. Der Harn nahm zusehends an Menge ab und enthielt Cylinder und Blutspuren. Der Reststickstoff im Blut stieg an unter Verminderung des Harnstoffgehaltes im Urin. Den Kranken wurde es sehr übel und mußten des öfteren erbrechen, z. T. blutig, und auch mit dem Stuhlgang ging Blut ab. Im weiteren Verlauf verfielen sie immer mehr, die Oligurie wurde zur Anurie, und es trat der Exitus im Koma ein (sogenannter Lebertod). Die Entscheidung, ob es sich dabei um ein Koma hepaticum oder Koma hepaticum + uraemicum handelte, ist sicher nicht einfach. *Übelhör* wies neuerdings darauf hin, daß für die Leber-Niereninsuffizienz das anfängliche Wohlbefinden der Operierten charakteristisch sei, während bei einer ausschließlichen Lebererschöpfung von postoperativer Erholung nicht die Rede sein könne. *Helwig* und *Schutz* fanden bei diesen Fällen jedesmal autoptisch weitgehende Lebernekrosen und Infiltrate von Zellen eines unspezifischen Granulationsgewebes und an den Nieren eine Epitheldegeneration der Tubuli contorti, inter-

stitielle Rundzelleninfiltrate im Stroma und Leukocyteninfiltrate in Mark und Rinde. Im Magendarmtrakt, hauptsächlich aber auch in den Lungen, der Haut und am Zahnfleisch wurden Blutaustritte konstatiert. Für eine Infektion ergab sich kein Anhaltspunkt. Klinisches Bild und histologischer Befund sicherten also nach ihrer Ansicht die Feststellung des „hepatorenalen Syndroms". Ähnlich gelagerte Fälle wurden dann noch von *Stanton, Cave, Cutting, Boyce, Mac Fettridge,* ferner von *Pytel* publiziert.

Daß nach Traumen der Leber durch Schuß, Ruptur oder Zermalmung und anschließende Operation Patienten unter den Zeichen des Versagens der Niere (Anurie, Koma etc.) starben, davon wußten weiterhin *Helwig* und *Orr, Furtwängler, Rosenbaum, Becker, Volkmann* zu berichten. Die Erklärung dafür suchten sie im autoptischen Resultat, das Nierenveränderungen von lipoider Entartung bis zu beidseitigen diffusen Rindennekrosen ergab. Wovon aber entstanden diese? Nekrosen könnten durch Ernährungsstörungen infolge mangelnden Blutzuflusses bedingt sein; das haben auch die Versuche nach Unterbindung der Nierenarterien ergeben *(Hübner).*

Infolgedessen nahm *Furtwängler* an, daß beim Leberzellzerfall toxische Stoffe frei würden, die zu einer spastischen Kontraktion der feinen arteriellen Blutbahnen in den Nieren führten. Diese Theorie wurde in allerletzter Zeit von *Übelhör* befürwortet und durch Experimente gestützt. Von diesem stammen auch vier weitere Mitteilungen über hepatorenale Insuffizienz nach operativem Angehen des Choledochusverschlusses.

War der Leser bisher vielleicht versucht, auch in der Operation ein aetiologisches Moment für die Störungen der Wasserausscheidung zu suchen, — zweifellos hat dies eine gewisse Berechtigung, denn schon nach einfacher peritonealer Reizung sind Anurien durch Spasmen der Ureteren, die reflektorisch zu einer Beeinflussung der vasomotorischen und sekretorischen Nerven der Nieren führten, beobachtet worden *(Casper)* — so hat sich doch gezeigt, daß es nach Leberaffektionen auch ohne chirurgische Maßnahmen zum Einstellen der Harnproduktion kommen kann.

Porges, Beck, Hofmann erwähnten solche Fälle nach mechanischem Ikterus durch Stein oder Tumor. In den Sektionsprotokollen war von chronischer Cholecystitis und parenchymatöser Nephritis zu lesen. Über einen Fall von Choledochusverschluß mit eitriger Cholangitis und vier Fälle von Lebercarcinom berichtete *Koch.* Er glaubte eine einwandfreie Niereninsuffizienz daraus entnehmen zu können, daß trotz gewaltiger Vermehrung der harnpflichtigen Stoffe hochgradige Oligurie bei nur miltlerer Harndichte und sehr schwacher Harnstoff-

ausscheidung eingetreten war; des weiteren Isosthenurie. Histologisch konnte er aber keinen Beleg dafür finden. (Zellen der Hauptstücke zwar sehr niedrig, aber nirgends Nekrosen). Man sieht also, daß das histologische Bild nicht für die Erklärung der hepatorenalen Störung ausreichen kann. Auch *Hoesch* hat darauf hingewiesen, daß eine Niereninsuffizienz bei länger anhaltender Obturation der Gallenwege nicht zu selten ist. Gleichwohl könne aber die Oligurie bzw. Anurie und komatöse Endzustände bei Cholangitis und Cholangie sowohl durch entzündliche Nierenveränderungen als auch durch die Lebererkrankung allein (und das wohl in der Hauptsache) verursacht werden.

Vielfach finden auch Erscheinungen wie die Reststickstofferhöhung u. a., die den Eindruck einer hepatorenalen Störung aufkommen lassen, bei Angiocholitis ihre überraschende Erklärung durch die Prüfung des Serumkochsalzgehaltes — (ausführlich siehe unter hypochlorämischer Azotaemie bei *Nonnenbruch).* Einige solcher Fälle wurden von *Varela* und *Rubino* publiziert.

Wie liegen nun die Verhältnisse bei den mehr chronischen Leberprozessen, etwa der Cirrhose?

Ferrannini hatte neunmal bei Lebercirrhose eine echte Nierenschädigung zu verzeichnen. Er schloß das daraus, daß die klinischen Untersuchungsmethoden positives Albumen, hohe Ambardsche Konstante, verlangsamte Diurese, dürftiges Konzentrations- und Verdünnungsvermögen ergeben hatten; Sektionsbefund wurde keiner erhoben. Bei splenomegalen Lebercirrhosen konnte *Marmasse* eine fettige Degeneration der Nierenrinde feststellen.

Auf das Befallenwerden der Nierenrinde (Kongestion, übermäßige Fettspeicherung usw.) besonders bei Cirrhosen haben des öfteren *Henschen* und *Rosenbaum* hingewiesen. Es ist sehr interessant, wie sie dafür eine Erklärung in phylogenetisch alten Beziehungen zwischen Leber und Nieren suchten. Sie gingen von der Tatsache aus, daß es bei den niederen Wirbeltieren bis zu den Vögeln hinauf ein Pfortadersystem der Leber und auch der Nieren gibt, wodurch letztere die vom Darm resorbierten Stoffe unmittelbar zur weiteren Verarbeitung zugeführt bekommen. Säugetiere und der Mensch haben zwischen Vena portae und den subcapsulären Venensinus der Nieren Kollateralen, die ein Überbleibsel des ehemaligen direkten portalen Zuflusses darstellen sollen (sogenannte Retziussche Gefäße), und die bei plötzlichem Pfortaderverschluß oder Hochdruck, wie er bei Cirrhosis hepatis eben vorkommt, bis zu Fingerdicke anschwellen können. Diese Feststellung wurde auch schon von *Claude Bernard* gemacht, und später hat sich dann noch *Villaret* und *Gilbert* eingehend damit beschäftigt. Diese Kollateralen — *Henschen* nannte sie die portorenale

Venenstraße — versorgen die Tubuli contorti der Nierenrinde, die bei einer Leberschädigung ihre phylogenetisch alte Aufgabe als „Ersatzleber“ aufzunehmen scheinen, in gar keiner Weise aber diese Ueberbeanspruchung auszuhalten vermöchten und so degenerieren könnten.

In 12 Fällen von Cirrhosen stellte *Parenti* regelmäßig Nierenfunktionsstörungen fest, die hauptsächlich als Ausdruck des veränderten Wasserhaushaltes durch die Leberaffektion gedeutet wurden. Daneben sollte die Hämaturie für eine koordinierte Leber-Nierenerkrankung sprechen. *Adler* konnte zeigen, daß solche Leberkranken nach dem Volhardschen Versuch sich in Bezug auf Diurese und Hydraemie verhielten, wie wenn sie eine Nephritis hätten. Er schob aber die veränderten Wasserverhältnisse ausschließlich dem hepatogenen Faktor zu. Die verminderten Harnmengen kann man allerdings bei Lebercirrhosen auch auf eine eingeschränkte Flüssigkeitsaufnahme aus dem Darm oder, wenn Wassersucht besteht, auf den Aszites beziehen *(Eppinger)*. Reststickstofferhöhung bei diesem Krankheitsbild wird, wie wir noch sehen werden, mehr durch prozentuales Ansteigen der Aminosäuren als durch den Harnstoff verursacht.

Ueber das reine Koma hepatikum, das dem Cirrhotiker so gerne droht, hat sich *Hoesch* ausführlich geäußert; gleichwohl wird aber nicht bestritten, daß auch die Niere mit im Spiele sein kann, imdem dort, wo es zu einer renalen Schädigung gekommen ist, die toxischen Erscheinungen früher zum Ausbruch gelangen.

Koch erwähnte nur einen Fall von Lebercirrhose mit akuter Glomerulonephritis und bezeichnete dies als seltene zufällige Komplikation. Bei 8 an Cirrhose Erkrankten konnte er sich von dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz nicht überzeugen, ohne eine solche allerdings auch ausschließen zu können. Die Harnstoffwerte waren wohl etwas erhöht, aber ein rapides In-die-Höhe-gehen trat erst sub finem vitae ein. Er glaubte daher für diesen finalen Anstieg und Abnahme des spezifischen Gewichtes des Urins (Harnstoffelimination trotzdem noch sehr gut!) den geschwächten Kreislauf und die damit verschlechterte Blutversorguug der Nieren verantwortlich machen zu können. Den histologischen Erscheinungen, die sich bei der Autopsie ergaben, z. B. körnige Degeneration mit starkem Fettgehalt an den Hauptstücken maß er keine Bedeutung zu (im Gegensatz zu *Henschen* u.a.!). Zur gefundenen Abflachung des Tubulusepithels, im allgemeinen ein Charakteristikum der schwersten Niereninsuffizienz, bemerkte er, daß sich solche auch bei Lebercirrhosen mit normalem Blut- und Harnbefund herausgestellt hätte, und die dann an Oesophagusvaricenblutung ad exitum gekommen wären!

Auf zwei Besonderheiten bei Lebercirrhose mit Gelbsucht hat noch *Eppinger* hingewiesen, nämlich auf die nicht zu selten dürftige Gallenfarbstoffausscheidung durch den Urin trotz hohen Bilirubingehaltes und auf das reichliche Vorkommen von Gallenfarbstoffzylindern. Man trifft dieses Phänomen aber nicht nur beim parenchymatösen sondern auch beim mechanischen Ikterus.

Faltitscheck und *Heß* haben ferner die Wahrnehmung gemacht, daß bisweilen beim mechanischen und parenchymatösen Ikterus das harnfähige direkte Bilirubin (nach *van den Bergh)* nicht ausgeschieden wird; sie hielten deshalb dafür, daß die Parenchymschädigung der Leber zu einer — oft reversiblen — anatomischen und funktionellen Nierenschädigung führen könne, die die Bilirubinurie verhindere. Ich glaube, man kann sich diesen Tatsachen nicht verschließen und muß auch in den Gallenfarbstoffzylindern den leichten Grad einer anatomischen Nierenalteration sehen. Daß Gallebestandteile als solche einen schädlichen Einfluß auf die Niere ausüben könnten, daran hatten, wie schon erwähnt, *Lebert* u.a. gedacht. Auch die Versuche von *Werner* gingen von solchen Reflexionen aus. Allein die Erfahrung, die man mit Personen machte, die schon über lange Zeit eine Gelbsucht hatten, widerrät solche Möglichkeit.

Schließlich sei noch die akute Leberatrophie erwähnt, bei der in erhöhtem Maße an eine sekundäre Nierenschädigung gedacht werden könnte. Man hat doch dabei ein schweres Krankheitsbild vor sich; das noch funktionstüchtige Lebergewebe wird auf ein alleräußerstes Minimum reduziert, und es ist geradezu erstaunlich, wie noch geringe intakte Teile die Arbeit einer ganzen Leber verrichten können. Schließlich verschwindet aber das Parenchym fast restlos, und es muß dann bei solchen Patienten infolge des Ausfalls des hochwichtigen Organes zu Störungen an den verschiedensten Stellen kommen. *(Eppinger).* Schwere Hirnsymptome ohne greifbaren anatomischen Niederschlag sind nicht selten.

Nach *Lichtwitz* wird der Zusammenbruch des funktionellen Betriebes der Leber bei der akuten Atrophie noch überlagert durch den Einsturz des Organs. „Produkte, Halbprodukte, Fehlprodukte aus den ja immer noch laufenden Umsetzungen vermengen sich mit Stoffen, die die Autolyse des Organs liefert."

Bekanntlich werden bei einem Organ, das aus seinem Zusammenhang mit dem Körper herausgerissen wird oder bei dem die Blutversorgung versagt, Fermente aktiv, die spontan den nicht mehr lebensfähigen Zellverband verdauen. Dabei treten dann Albumosen, Peptone, Aminosäuren, ferner Purinderivate, Milchsäure, Buttersäure, ungesättigte Fettsäuren und ähnliches auf. Dieses experimentelle Ergebnis

wurde auf den lebenden Körper übertragen, und *Jakoby* hielt die akute Leberatrophie für eine bereits intra vitam einsetzende Autolyse, zumal dabei im Blut außerordentliche Mengen von Aminosäuren frei werden. (*Neuberg* und *Richter* fanden bis zu 30 g Aminosäuren). Tyrosin und Leucin, die sehr vermehrt sind, wollte man für die Hirnerscheinungen heranziehen, und *Gouget* und später *Wigand* vertraten die Meinung, daß Tyrosin und Leucin toxisch auf die Nieren wirkte, was sich vorwiegend an den Tubuli contorti und den aufsteigenden Teilen der Henleschen Schleifen kundtue, während die Sammelröhrchen viel weniger betroffen würden. Andere Autoren konnten sich allerdings von der völligen Ungiftigkeit dieser beiden Substanzen überzeugen.

Wie dem auch sein mag, *Lichtwitz* hielt daran fest, daß im Verlauf der Erkrankung die Ausscheidung durch die Nieren notleide. Bedeutsam für den Vergiftungsvorgang sei, inwieweit der Abbau der Aminosäuren und die Harnstoffsynthese pathologisch verändert sei. Einige Klarkeit über diesen Vorgang verschaffe man sich durch Bestimmung und Vergleich des Aminostickstoffes in Blut und Urin mit dem Harnammoniak. Nehme das Harnammoniak ab, so müsse das auf einen renalen Faktor bezogen werden. Die Azidosis aber (*Lichtwitz* fand u.a. Milchsäure und herabgesetzte CO_2-Spannung im arteriellen Blut) und damit schließlich das Koma, das bei der akuten Leberatrophie auftritt, könnten durch den Ausfall der Ammoniakproduktion in der Niere maßgeblich beeinflußt, d.h. beschleunigt werden.

Im Endstadium der Erkrankung, wo die Stickstoffausscheidung ganz gewaltig herabsinkt, trete dann die Niereninsuffizienz noch deutlicher zutage. Vielleicht könne das aber auch daran liegen, daß die Leber die Harnstoffbildung im wesentlichen eingestellt habe.

An letztere Möglichkeit hat besonders *Koch* gedacht. Er kam zu dem Resultat, daß in seinen beobachteten Fällen von akuter Leberatrophie keine Nierenfunktionsstörung vorliegen könne. An den Nieren fanden sich histologisch Eiweißaustritte in die Kanälchen und in die Kapseln, fettige Infiltrationen der Tubuli contorti, an manchen Stellen stärkere Anschwemmung von Erythrocyten in den Glomeruli und den Bindegewebskapillaren. Nach den Harnportionen mit mittlerem spezifischen z.T. sogar hohem spezifischem Gewicht zu urteilen, sprach nichts für eine Beeinträchtigung der Nierentätigkeit. Die schon erwähnten Eiweißspaltlinge könnten wohl durch Vermehrung der Acidosis toxisch auf die Nierenepithelien einwirken und somit zu den histologischen Alterationen beitragen, allein eine echte Niereninsuffizienz vermöchten sie nicht hervorzurufen. Schwere Zeichen einer histologischen Veränderung, wie z. B. bei Hg-Vergiftung, ent-

deckte er nirgendwo und führte die fettige Infiltration nur auf die Säurewirkung zurück, die im Tierversuch durch vermehrte Kohlehydratgaben gestoppt werden konnte.

Auf die reno-hepatische Korrelation, d. h. also Nierenerkrankungen mit nachfolgender Leberschädigung hat besonders wieder *Henschen* aufmerksam gemacht, und es sei diesem Kapitel noch der Tierversuch *Anzolettis* vorangestellt. Dieser konstatierte nach einseitiger Ligatur des Ureters Anzeichen körniger sowie Eiweißentartung des Zellepithels der Hauptstücke und körnige Degeneration der Leberzellen kurz nach dem Eingriff; auch kompensatorische Hyperhepatie wurde beobachtet. Bei der experimentellen Uratnephritis konnte man nach der Hyperhepatie und kompensatorischen Hyperglykämie eine Verminderung der Glykogenbildung und Veränderung des Proteïnstoffwechsels in der Leber feststellen. *Henschen* sagte: „Im Stoffwechselgetriebe sind diese beiden Organe auf Gedeih und Verderb innigst mit einander verkettet. Bei der Abdichtung der Exkretionspforten des einen Organs werden stellvertretende Pforten des anderen geöffnet." Er verwies auf die Harnsäureausscheidung durch die Galle und auf die Leberstörungen mit vermehrter Urobilinurie bei akuter Gicht. Nach *Lucke* gibt es tatsächlich bei der Urämie auch erhöhte „Rest-N-Werte der Galle". Die Zahlen sind aber im Vergleich zur effektiven Retention so minimal, daß praktisch von einem Ausgleich durch die Leber bei gestörter Niere nicht gesprochen werden kann.

Schmidt und *Henschen* fiel bisweilen bei Nierengeschwülsten von Kindern Urobilinurie auf, und sie schlossen daraus auf eine Leberläsion. *Eisenreich* und *Schmincke* beschrieben „eklamptische Leberveränderungen" bei chronisch hypertonischer Nierenaffektion im frühen Schwangerschaftsstadium.

Schließlich bezeichnete *Henschen* die quälende Urticaria und die Neigung zu Arzneiexanthemen, die verzögerte Blutgerinnungszeit und Verminderung der Blutplättchen als „Leberzusatzsymptom", das Nierenleidende bei Insuffizienz befallen kann.

Eppinger hat die Frage angeschnitten, ob nicht bei Nierenerkrankungen, die bisweilen mit hoher Cholesterinämie einhergehen, Gallensteinleiden häufiger auftreten könnten.

„Gleichzeitige" Leber-Nierenerkrankungen sind nun ein Vorkommnis, dem wieder erhöhte Beachtung geschenkt wurde. Als auslösende Ursache können die verschiedensten Infektionen und Gifte herangezogen werden. Spirochaeta ikterohaemorrhagica befällt besonders gerne Leber und Nieren; bei Scharlach, maligner Diphtherie, Typhus,

Paratyphus, Gelbfieber, Strepto-Staphylo- und Pneumokokkenerkrankungen, bei der Schwangerschaft und im Wochenbett kommen hepatorenale Erscheinungen in Betracht. Kombinationen als Meningo-Hepatonephritiden sind beschrieben worden. Auch unter dem Einfluß des Lymphogranuloms können Schädigungen beider Organe auftreten. Lebensmittelintoxikationen gehören hierher. Lues und ihre Behandlung mit Salvarsan, Präparate aus Opium und Campher, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Cantharidin, Apiol, Atophan, Akridinfarbstoffe wie das Trypaflavin, Triorthokresolphosphorsäure, ferner Blei, Gold und Quecksilber vermögen das Syndrom hervorzurufen. Nur historisches Interesse haben Vergiftungen durch den Knollenblätterschwamm und Phosphor.

Die Franzosen haben dieses Krankheitsbild Hepatonéphrite genannt. *Vague* unterschied dabei eine Ansteckung, die den ganzen Organismus und damit auch Leber und Nieren befällt, und eine „spezielle" Hepatonephritis, bei der also die Infektion oder das Toxin sich haupsächlich nur diese beiden Organe aussucht. *Cornil* und *Vague* fanden als anatomisch histologisches Substrat nach den ebengenannten Einflüssen an Leber und Nieren toxische Alterationen in allen Uebergangsphasen vom „hyperplastisch-hyperergischen Typ" mit allgemeiner Stauung, Volumenzunahme der Parenchymzellen, lymphoide Zellinfiltration und reaktiver Wucherung des Interstitiums und der Reticuloendothelien bis zu den stärksten Gewebsnekrosen und Entartungen. Parenchymnoxen parasitärer Art als kleine multiple Abszesse wurden seltener festgestellt und waren im Verhältnis zu den schweren toxischen Organschädigungen so unbedeutend, daß die Autoren eine Differenzierung zwischen infektiöser und toxischer Genese für entbehrlich hielten.

Demgegenüber hat *Dérot* mehr die klinischen Symptome der Hepatonephritis herausgearbeitet; er trennte die einfachen Krankheitsbilder von den schwierigeren Formen. Zu den unkomplizierten Formen rechnete er:

1. die simple Hepatinephritis (Ikterus, Azotämie, Hypochlorämie),
2. die haemorrhagische Hepatonephritis, klinisch durch Gelbsucht, Nierenerscheinungen (Oligurie, Albuminurie, Zylindrurie, Azotämie, Hypochlorämie, verminderte Alkalireserve), diffuse Schleimhautblutungen und nervöse Symptome gekennzeichnet und
3. die forme fruste, die die gleichen Erscheinungen, nur weniger heftig bietet.

An komplizierten Formen unterschied er:

1. haemolytische Hepatonephritis (schwerster infektiöser Krankheitszustand, ähnlich den schon erwähnten Formen, aber mit haemolytischer Anaemie und deren Charakteristika).
2. Meningo-Hepatonephritis, wobei die Hirnsymptome primär oder sekundär auftreten können.
3. Hepatonephritis mit Oedemen (kommt nur gelegentlich nach Infektionen vor).
4. Chronische Hepatonephritis, die sich während chronischer Infektionskrankheiten einstellt.

Zunächst zur Weilschen Krankheit, die ja bekanntlich das Interesse einer breiteren Oeffentlichkeit für das hepatorenale Syndrom erst erweckt hat.

Koch erhob als Nierensektionsbefund bei Morbus Weil eine ziemlich starke, kleinzellige Infiltration im Bindegewebe, meist längs der Rinden-Markgrenze, körnige Degeneration bis zu Kernverlust und Nekrosen an den Epithelien; er schrieb aber diese Veränderungen direkt der Spirochaeta icterogenes zu unter Hinweis auf japanische Forscher, die diesen Erreger in den Epithelien, im freien Lumen der Harnkanälchen und im Urin nachgewiesen hatten. Die Glomeruli boten nichts Pathologisches. Wie sind nun aber die auftretende Albuminurie, Oligurie bis zur Anurie, Isosthenurie, das Mißverhältnis zwischen Harnstoffkonzentration und Harndichte zu erklären? Die hohe Ambardsche Konstante spricht für Niereninsuffienz, und *Koch* glaubte auch eine solche mit Recht annehmen zu dürfen, allein er sagte, die Frage muß unbeantwortet bleiben, ob und für welche Funktionsstörungen bis zur Anurie morphologische Veränderungen der Niere verantwortlich zu machen sind. *Koch* hielt das Ganze für eine Affektion des Gesamtorganismus und bemerkte dazu, daß das wohl auch die Ansicht des Entdeckers der Krankheit gewesen sei. (1868 machte der Heidelberger Arzt *Weil* Mitteilung über ein Krankheitsbild, das durch Gelbsucht, Milztumor, Eiweißausscheidung im Harn, Muskelschmerzen, Neigung zu Blutungen und Fieber gekennzeichnet war.)

Damit stellte sich *Koch* in bewußten Gegensatz zu anderen Autoren, die in den „Nierenstörungen" eine Folge der geschädigten Leber sahen!

Eppinger beurteilte diese Erkrankung vom anatomischen Standpunkt aus als eine „seröse Entzündung" der verschiedensten Organe, und *Fahr* glaubte die Nierenfunktionsstörungen wie Hyposthenurie und Anurie bis zum urämischen Exitus, die allgemein bei hepatorenalen Komplikationen toxisch infektiöser Aetiologie (also nicht nur bei Morbus Weil) auftreten können, auf die „seröse Nephritis" zurück-

führen zu dürfen. Histologisch bestand dieses entzündliche Oedem in einer serösen Ausschwitzung in die Interstitien diffuser Art zwischen den Kanälchen, die eine starke Schwellung des Organs verursachte.

Nonnenbruch ging diesen Dingen nach und fand nach einem Lymphogranulom eine toxische Leber- und Nierenaffektion, die genau der serösen Entzündung nach *Fahr* und *Eppinger* entsprach, des weiteren noch nach einer Lebensmittelvergiftung. Die Sektion weiterer Fälle aber, die klinisch durchaus diesen beiden glichen, ergab nichts, was er als seröse Entzündung zu deuten vermochte. *Nonnenbruch* kam daher zu der Ueberzeugung, daß das entzündliche Oedem keine wesentlich erschwerende Ursache für die Nierenstörungen sein könne. Man habe diese vielmehr in dem hepatorenalen Syndrom selbst zu suchen, wobei das genaue Wie noch nicht gefunden sei. Das Auftreten der niedrigen Harndichten usw. müsse man zweifellos außerhalb der Nieren suchen, denn es gäbe eine „normazoturische hepatorenale Hyposthenurie mit normalem Reststickstoff im Blut und von dieser alle Uebergänge zur hypazoturischen Form mit Urämie."

Das leitet über zu jener Gruppe von Klinikern, die extrarenale Albuminurien und extrarenale Störungen im Wasserhaushalt bei septischen Prozessen usw. beschrieben haben. *Morawitz, Schloß, Christensen, Holst, Lederer* u. a.

Als Beispiel sei dafür die Arbeit *Lederers* (1930) angeführt. Er brachte darin die genauen histologischen Ergebnisse von *Vidal* und *Abrami* bei Staphylokokkensepsis mit Ikterus und von *Quenu* und *Joltran* bei Pneumo- und Strektokokkensepsis mit Ikterus und beschrieb dann selber einen Fall von Pneumokokkensepsis mit Ikterus und Anurie. Sein anatomisches Resultat und das der vorherigen zusammenfassend ergab folgendes: Die Leber war in allen Fällen wohl etwas umfangreicher aber ohne pathologische Merkmale, ebenso wie die Nieren. Mikroskopisch waren die Leberzellen als leicht bis deutlicher trübe geschwollen befunden, zweimal Cohaerens und zweimal Dissotiation der Trabekel, Leberläppchenstruktur als solche aber gewahrt, also keine Nekrosen. Soweit entzündliche Zeichen überhaupt existierten, waren sie höchst minimal und nur hie und da im Bindegewebe und in der Nachbarschaft der Gallenkapillaren zu sehen. Die Malpighischen Körperchen der Nieren waren ausnahmslos unversehrt, an den gewundenen Harnkanälchen keine schweren Veränderungen, nur trübe Schwellung, das Bindegewebe zuweilen ganz schwach entzündlich infiltriert, aber durchaus im Bereich des physiologischen.

Hoesch u. a. waren daher der Ansicht, daß diese unbedeutenden Nierenalterationen für die Anurie nicht ausschlaggebend sein könnten und zogen daraus die Folgerung, daß man die Wasserhaushaltstörungen

als ausschließlich hepatogen zu betrachten habe, da ja die Leber selbst einen maßgeblichen Einfluß auf den Wasser- und Mineralstoffwechsel ausübe.

Manche Aufklärung über die, wie nun deutlich geworden, wirklich nicht leicht zu beurteilenden Verhältnisse bei Leber- und Nierenaffektionen konnten uns die Untersuchungen und Ergebnisse des Prager Internisten *Nonnenbruch* und seines Mitarbeiters *Weiser* bringen. Ihre Analysen der Reststickstofferhöhungen, Hyposthenurien u. a. zeigten, wann diese im Verlauf von Leberleiden einem extrarenalen Faktor zugeschrieben werden können und nur als eine Störung im intermediären Stoffwechselgeschehen aufzufassen sind, die ihrerseits dann eine Niereninsuffizienz zu provozieren vermag. Dies ist bei der engen Wechselbeziehung der Nieren und Gewebe durchaus denkbar.

Zuerst zum Reststickstoff, worunter der Stickstoff zu verstehen ist, der nach Ausfällen des Eiweißes im Filtrat zurückbleibt. Für gewöhnlich macht der Harnstoff-N rund die Hälfte des Rest-N aus (50 bis 60%). Die andere Komponente ist der Nicht-Harnstoff-Stickstoff, oder kurz Residual-N genannt nach dem französischen azote résiduel. Seine Zusammensetzung gibt *Nonnenbruch* wie folgt an:

NH_3-N	6	bis	28	mg%
Kreatin-N	1	„	2,7	mg%
Kreatinin-N	0,5	„	0,75	mg%
Purin-N	0,3	„	1,5	mg%
Indikan-N	Spuren			
Aminosäuren-N	5	„	10	mg%
Gebund. Amino-N	1	„	3	mg%
Lipoid-N ca.	2	„	5	mg%
Oxyproteïnsäure	8,9	„	18,9	mg%

Man hat auch an Polypeptide gedacht, aber diese Möglichkeit scheidet nach jüngsten Untersuchungen *(Becher u. a.)* wieder aus. Eine Rest-N-Vermehrung = Azotämie kann nun durch Anstieg des Harnstoff-N oder des Residual-N oder durch die Zunahme beider zugleich verursacht werden. Ein Schema, das die Nonnenbruchsche Klinik praktischerweise eingeführt hat, veranschaulicht dies:

Azotämie	$\frac{+}{U}$ — N	Residual—N
I	erhöht	normal
II	vermindert od. normal	erhöht
III	erhöht	erhöht

Azotämie I ist das Charakteristikum der renalen Insuffizienz. Das Eiweiß wird intermediär normal umgesetzt, aber der Harnstoff häuft sich im Blut und in der Hauptsache sogar in den Geweben ganz unregelmäßig an, weil die Niere ihres Stickstoffkonzentrationsvermögens verlustig gegangen ist. Wir haben dann eine echte Ureaämie. Diese kann aber auch dadurch entstehen, daß der Niere zu wenig Flüssigkeit angeboten wird, und sie so die Harnschlacken einfach nicht eliminieren kann! Die Ursache hierfür liegt dann in der Wasserretention durch die Gewebe. Ich gehe noch einen Schritt zurück und sage, die Wasserretention kann auch schon in der Leber liegen! (D. Verf.) *Nonnenbruch* beweist dies an Hand eines Kranken mit hochgradigen Oedemen, der im Koma uraemicum gestorben war, obwohl die histologisch einwandfrei intakte Niere bis zum Schluß hoch konzentriert hatte. Das normale Stickstoffkonzentrationsvermögen im Maximum liegt etwa bei 1,5 bis 3,0% N.

Ambard hat den vielbeachteten Versuch gemacht, zwischen dem Harnstoff im Blut und Urin numerische Beziehungen herzustellen, nicht ohne allerdings auch auf Widerspruch zu stoßen. Sein haemorenaler Index resultiert aus folgender Formel:

$$\frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times 70 \times C}{p \times 5}}} = 0{,}07$$

Die Zahlen und Buchstaben bedeuten: Ur = Blutharnstoff (g pro Liter), D = Harnstoffmenge, die in 24^h im Urin vorkommt, C = Harnstoff des Urins (g pro Liter), p = Körpergewicht, 70 = Normalgewicht, 5 = Wurzel aus der durchschnittlichen normalen Harnstoffkonzentration des Harns (g pro Liter).

Ueber den Wert der Ambardschen Konstante ist schon viel diskutiert worden, aber für das frühzeitige und rasche Erkennen einer Niereninsuffizienz ist sie im allgemeinen doch recht brauchbar.

Werte von 0,06 bis 0,08 sind also die Norm, höhere werden als pathologisch angenommen.

Für die relative Oligurie kommt aber dieser Zahlenfaktor nicht in Betracht, denn wo bei solcher Sachlage noch Harnstoffwerte von über 3% auftreten, so liegt deren Ursache ja außerhalb der Nieren. Es sind also durchaus Azotämien vom Typus I mit weit über 100 mg% Rest-N ohne echte Niereninsuffizienz möglich. Azotämie I, entweder durch Niereninsuffizienz oder relative Oligurie entstanden, kann nach *Nonnenbruch* nach katarrhalischer Gelbsucht, Lebercirrhose, Lues hepatis und sonstigen infektiösen Leberschäden auftreten, wobei die

Nierenalterationen höchst unbedeutend mitunter sind. Azotämie II mit der Residual-N-Erhöhung weist auf einen intermediär veränderten Eiweißmetabolismus und nicht auf eine Niereninsuffizienz hin, da die darin enthaltenen Stoffe zum Großteil gar nicht ausscheidungspflichtig sind. Diese Art ist typisch für Leberschädigungen wie Ikterus simplex, Leberlues nach Salvarsandosen, Lebercirrhosen, ganz besonders aber für die akute Leberatrophie. Fürs erste kann dabei der Rest-N sogar als durchaus normal imponieren; erst die weitere „Differentialdiagnose" ergibt dann eine Störung im Sinne einer Residual-N-Vermehrung. Verschiedentlich wurden auch schon Rest-N-Werte von über 200 mg% gefunden, obwohl der Harnstoff-N-Gehalt sich auf normaler Basis hielt oder gar erniedrigt war. Dabei braucht folglich die Harnanalyse gar keine Besonderheiten zu haben und die Ambardschen Zahlen sprechen gegen eine Niereninsuffizienz.

Azotämie III, die Erhöhung von Harnstoff-N und Residual-N kommt nun dadurch zustande, daß die Störung im intermediären Eiweißstoffwechsel sich mit einer Nierenstörung paart. Das wäre dann die typische hepatorenale Insuffizienz, die oft auch durch die anatomisch schwer geschädigte Niere erklärbar ist. Dazu bemerkte *Weiser:* „Allerdings kann in späteren Stadien solcher Störungen die Residual-N-Steigerung durch die Harnstoffzunahme verdeckt werden, da der raschere Anstieg des Harnstoff-N den Residual-N nicht nur relativ sondern auch absolut herabdrückt."

Das Studium der Azotämien hat ferner ergeben, daß Reststickstofferhöhungen auch von einer vorübergehenden Störung der Speicherung des Harnstoffs in den Geweben abhängen können!

Nachzutragen wäre noch, daß bei schwerster akuter Leberatrophie keine Ureaaemie zustande kommt, da die Hepar die Harnstoffsynthese eingestellt hat. *Rabinowischt* vermißte sogar in einem Fall jeglichen Harnstoff im Blut.

Auch in therapeutischer Hinsicht hat *Nonnenbruch* auf diesem Gebiet befruchtend gewirkt. Er entdeckte, daß Patienten mit Azotämien Typ II auf Harnstoffverabreichung in Dosen von 20 bis 30 g pro die, langsam in Limonade genommen, sehr gut reagierten, indem das Allgemeinbefinden sich hob, die hepatotoxischen Symptome verschwanden und der vorher äußerst niedrige Harnstoff unter Absinken des Residual-N anstieg. Eine ähnliche Wirkung haben wahrscheinlich auch Campolon und Hepatopson. Interessant ist, daß der Organismus bei Azotämie II sich oft selber hilft, indem er endogen den Harnstoff hinaufschraubt und damit den Residual-N herabdrückt. Daraus geht hervor, daß dem Harnstoff eine „besondere Bedeutung für die

normale und vollständige Abwicklung des Eiweißabbaues zukommt.“ Der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht bekannt *(Nonnenbruch)*.

Bei der klinischen Bewertung der Hyposthenurien und ihrem Zustandekommen ergeben sich noch größere Schwierigkeiten. Sicher liegen die Verhältnisse nicht so klar, daß einfach z. B. durch diätetische Maßnahmen eine geringere Menge fester Bestandteile im Urin ausgeschieden wird, wie *Brulé* und *Cottet* es glaubten.

Hierzu nun *Nonnenbruchs* bzw. *Weisers* Stellungnahme.

Wenn man die Zusammensetzung eines gewöhnlichen Urins mit seiner Dichte vergleicht, so muß man feststellen, daß die Qualität und Quantität der gelösten, bis jetzt bekannten Stoffe hauptsächlich im konzentrierten Harn nur etwa zwei Drittel des spezifischen Gewichts ausmacht. Es bleibt somit ein ungedeckter Rest an unerforschter, wahrscheinlich organischer, stickstoffarmer Substanz übrig. Der Vergleich der Urinanalysen hat nun ergeben, daß man bei Leberkranken von zweierlei „hepatorenaler“ Hyposthenurie sprechen kann:

1. Extrarenale, d. h. hepatische Form. Die Harndichte wird dadurch verringert, daß es zu einem schwächeren Angebot der in der organischen Nicht-Harnstoffraktion enthaltenen Stoffe kommt. Die Ausscheidungsarbeit der Niere hat nicht gelitten; dagegen sprechen die normale Ambardsche Konstante und die ungestörte Harnstoffeliminierung, Indikan und Xanthoproteïn im Blut sind nicht erhöht.

2. Renale Form. Die Ursache dieser Hyposthenurie liegt in der Verminderung der anderen Stoffe; man erhält hohe Ambardsche Zahlen und vermehrte Blutwerte für Harnstoff, Indikan und Xanthoproteïn. Besonders deutlich wird die Sachlage noch, wenn bei ansteigendem Blutharnstoffniveau der Urinharnstoffgehalt absinkt; dabei muß aber die Niere anatomisch gar nicht verändert sein! Die Kombination von Azotämie (bedingt durch Residual-N-Vermehrung) und Hyposthenurie (infolge Verminderung der stickstoffarmen Fraktion) vermag also durchaus den Eindruck einer echten Niereninsuffizienz zu erwecken, wenn man nicht nach *Nonnenbruch*schen Gesichtspunkten näher auf diese Dinge eingeht. Natürlich bestehen zwischen renalen und extrarenalen Formen fließende Uebergänge, die eine exakte Abgrenzung gar oft nicht gestatten.

Schließlich sei noch die hypochlorämische Azotämie erörtert, eine Reststickstofferhöhung, die mit Veränderungen im Kochsalzhaushalt des Körpers einhergeht. Man trifft sie bei Pylorus- und hohen Dünndarmstenosen mit Vomitus, nach kräftiger Oedemausschwemmung, nach Aszitespunktion bei Lebercirrhosen, wo also ein Chlorverlust nach außen vorhanden ist. Aber sie tritt auch bei akuten Leber-

erkrankungen wie ikterischer Angiocholitis, ferner bei Infekten und Vergiftungen und als postoperative Störung auf, wo das Chlor sich in den Geweben niederläßt mit dem Zwecke, den pathologischen Eiweißzerfall zu bremsen *(Chabanier, Lobo-Onell, Legueu)*. Nach diesen Autoren ist aber die Hypochlorämie nicht die Ursache, sondern die Folge des vermehrten Eiweißabbaues! Tatsache ist, daß die Hypochlorämie die N-Ausscheidung beeinträchtigt, denn vielfach verschwindet die Rest-N-Erhöhung prompt auf intravenöse Na Cl-Injektionen. Inwieweit hier nun die Niere bzw. eine Störung derselben mitspielt, ist sehr schwer zu beurteilen. *Nonnenbruch* steht auf dem Standpunkt, daß das Harnstoffkonzentrationsvermögen nicht besonders vermindert sein muß, und doch durch eine relative Oligurie eine reine Urämie entstehen kann, während in anderen Fällen die Konzentrationsfähigkeit der Nieren erheblich eingeschränkt sein mag.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichts ist kein ausschließliches Kriterium dafür; ebensowenig genügt die quantitative Bestimmung des Rest-N allein, da die Residual-N-Komponente für die renale Insuffizienz ja ausscheidet.

Die Beobachtungen *Nonnenbruchs* haben nun ziemlich einwandfrei dargetan, daß zwischen dem Auftreten beider bestimmte Gesetzmäßigkeiten bestehen. Zuerst findet sich Hypochlorämie allein ohne Azotämie bei funktionstüchtiger Niere, dann gesellt sich die Azotämie I dazu, in welchem Falle die Niere normal oder gestört ausscheiden kann und wo die Kochsalztherapie am Platze ist; und endlich gibt es dann die hochgradige hypochlorämische Azotämie (mit Harnstoff-N- und Residual-N-Erhöhung), die infolge der renalen Insuffizienz auf Chlorgaben nicht mehr anspricht.

Es wäre nun im folgenden noch zu untersuchen, inwieweit der pathologische Ausfall von Leberfunktionsprüfungen bei Nierenerkrankungen in den Rahmen des hepatorenalen Geschehens eingespannt werden kann.

Von *de Flora* liegt ein Bericht vor, wo in fünf Fällen von sekundärer Schrumpfniere mit beginnender Urämie auch auf eine Leberinsuffizienz zu schließen war und zwar nach der Methode von *Buffano* (Ablauf der Aminosäurekurve des Blutes nach intravenöser Glykokollverabreichung). Schon vor dem Auftreten der Urämie zeigte sich eine hepatische Komponente durch abnorme Steigerung und verzögerten Ablauf des Amino-N-Niveaus im Serum.

So lag der Gedankensprung nicht ferne, ob nicht auch die modifizierte Takata-Ara-Reaktion (nach *Jezler* und *Staub*) bzw. deren positiver Ausfall bei einigen Nierenerkrankungen für eine Leberstörung sprechen könnte.

Das setzt allerdings voraus, daß diese Reaktion eine ausschließliche Leberfunktionsprüfung darstellt, was nicht ganz stimmt.

Ueber das Wesen der Takata-Ara-Reaktion will ich mich hier nicht auslassen, denn es herrscht bis heute noch keine völlige Klarheit darüber. Wahrscheinlich hat dabei die Veränderung des Verhältnisses von Albumin zu Globulin die größte Bedeutung, es liegt aber auch durchaus im Bereich der Möglichkeit, daß qualitative Verschiebungen der Serumeiweißkörper eine Rolle spielen.

Diese Reaktion, ursprünglich von ihren Entdeckern als Test zur Differentialdiagnose der lobären Pneumonie verwendet, wurde von *Staub* und *Jezler* als Leberfunktionsprüfung ausgearbeitet. Bei Lebercirrhose, Carcinose, Fettleber, Cholangitis mit Leberabszessen und Ikterus, um nur einige wenige Leberprozesse herauszugreifen, gibt es einen positiven Takata-Ara.

Jezler und *Rosegger* stellten weiterhin positiven Ausfall bei floriden Phthisen, Bronchiektasen, Miliartuberkulose, Sepsis, Leukämien, bei Kreislaufdekompensierten, Gastritis, Enteritis, Ischias u. ä. fest und konnten die Erklärung fast immer bei der Autopsie in der anatomisch veränderten Leber finden.

Ohne nachweisbare Leberalteration wurde eine Flockung von *Jezler* fast nur noch bei akuter Glomerulonephritis gesehen, und er bemerkte dazu, daß dies auf die „Akuität des Entzündungsprozesses" schließen lasse, denn beim Uebergang in ein chronisches Stadium werde die Probe sehr bald negativ.

Ich konnte aber in meiner ganzen Arbeit nur auf sehr wenige Fälle von Glomerulonephritis und gleichzeitige Leberaffektion hinweisen (z. B. ein Fall von *Koch:* „seltene zufällige Komplikation"), und so ist mit *Staub* diese positive Takata-Reaktion nur dadurch zu erklären, daß die Glomerulonephritis einen eigenen Einfluß, unabhängig von der Leber, auf die Zusammensetzung der Serumeiweißkörper ausübt. Dasselbe gilt auch von Knochenmarksaffektionen *(Rosegger)* und vom multiplen Myelom *(Groß, Jeghers).*

Ich habe nun im Laufe meiner Arbeit versucht, den verschiedenen Meinungen über hepatorenale Affektionen Rechnung zu tragen und möchte zusammenfassend folgendes sagen.

Eine befriedigende Erklärung für das sogenannte hepatorenale Syndrom gibt es nicht und an der Existenzberechtigung des Ausdrucks als solchem sind stärkste Zweifel zu hegen.

Ich will zwar die phylogenetischen Beziehungen zwischen Leber und Nieren nicht bestreiten und auch nicht bezweifeln, daß primäre Leberschädigungen sekundär in der Niere anatomische Alterationen

hervorrufen können, dafür sprechen ja die Tierversuche, aber Befunde, wie trübe Schwellung, fettige Degeneration usw. (mit Ausnahme der Nekrosen) können meines Erachtens für die klinischen Erscheinungen nicht herangezogen werden.

Ein schlagender Gegenbeweis ist die Beobachtung *Kochs,* daß trotz stärkster Abflachung des Epithels der Tubuli contorti, wodurch im allgemeinen die hochgradige Niereninsuffizienz bei chronischer Glomerulonephritis anatomisch gekennzeichnet ist, bei zwei Fällen von Lebercirrhose, die dann an Oesovagusvarizen sich verblutet hatten, nicht die geringsten Nierenfunktionsstörungen aufgetreten waren. Damit fällt aber eine wichtige Grundlage für das gewissermaßen zwangsläufige Auftreten des Syndroms weg.

Wir können lediglich feststellen, daß hepatorenale Störungen in der Tat auftreten können nach operativen Eingriffen an der Leber und den Gallenwegen, nach Leberverletzungen, Ikterusformen verschiedenster Genese, Cholangitis, Lebercirrhose. Aber die Entscheidung, ob es sich dabei wirklich um eine „hepatorenale" Störung handelt, ist oft so kompliziert, daß uns die berechtigte Anwendung dieses Ausdruckes nur diagnostische Mühe macht, praktisch aber so gut wie nichts nützt!

Bei den verschiedenen Infektionskrankheiten und Vergiftungen von Hepatonephritis zu reden, ist falsch. Klinisch gebührt heute der Name Nephritis der Glomerulonephritis mit ihren bekannten Symptomen, mit einer solchen aber hatten wir es in keinem Fall zu tun.

Auch die Bezeichnung hepatorenales Syndrom ist hier sehr an den Haaren herbeigezogen. Es handelt sich doch meistens um eine Allgemeinerkrankung, bei der fast alle Organe in Mitleidenschaft gezogen sind und bei der, wenn man es will, natürlich Leber und Nieren als deutlicher gestört herausgreifen kann, genau so gut könnte man aber auch auf gleichzeitige Leber-Milz-, Leber-Pankreas-, Leber-Gehirn-Störungen aufmerksam machen.

Die Reno-hepatische Beziehung besteht eigentlich mehr hypothetisch als praktisch und ist in der Literatur bisher derartig wenig vermerkt, daß auch bei ihr die Anführung des Syndroms sehr gesucht erscheint.

Schließlich beruht aber die Feststellung des hepatorenalen Syndroms vielfach auf einem Irrtum, denn die Untersuchungen *Nonnenbruchs* lassen erkennen, daß Reststickstofferhöhung im Blut und niedrige Harndichten bei Leberaffektionen oft nur auf intermediäre Stoffwechselstörungen und Veränderungen im Kochsalzhaushalt des Organismus zurückzuführen sind.

Der positive Ausfall der Takata-Ara-Reaktion bei Nierenerkrankungen kann auch nicht für eine gleichzeitige Leber-Nierenerkrankung verantwortlich gemacht werden.

Ich möchte daher den Ausdruck hepatorenales Syndrom „als sehr gewollt" bezeichnen, und er wurde nur erdacht, um ein Gegenstück zum hepatolienalen Symptomenkomplex zu haben, über dessen praktische Bedeutung aber wohl kein Zweifel herrscht.

Am Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor *Dr. Schittenhelm* für die gütige Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referats ergebenst zu danken.

Mein besonderer Dank gilt auch noch Herrn *Dr. Karl Dirr* für die Unterstützung bei Verfertigung der Arbeit.

Literatur

Becher u. a.: Lehrbuch der spez. pathol. Physiologie. Fischer, Jena 1937.
Buinewitsch K.: Zbl. i. Med. 55/1934/769.
Cornil und *Vague*: Ref. Zbl. inn. Med. 84/130.
Christensen, Holst: Zbl. klin. Med. 111.
Dérot M.: Ref. Zbl. inn. Med. 92/245.
Eppinger und *Welzel*: Die Krankheiten der Leber mit Einfluß der hepatolienalen Affektionen. Leipzig, Thieme 1926. Die Leberkrankheiten, Wien, Springer, 1937.
Faltitscheck und *Heß*: Wien. Kli. Wo. 1936/325.
Ferranini: Ref. Zbl. inn. Med. 77/612.
de Flora: Ref. Zbl. inn. Med. 83/115.
Helwig und *Schutz*: Ref. Zbl. inn Med. 85/34.
Henschen: Arch. klin. Chir. 173/488.
Hoesch: Z. klin. Med. 117/175.
Hofmann: Wien. Kli. Wo. 1934/1415.
Jezler: M. m. W. 1935/289,
— Kli. Wo. 1934/1276.
Jeghers: Ref. Zbl. inn. Med. 91/20.
Koch: Zbl. inn. Med. 1932/679.
Lederer: Wien. Arch. inn. Med. 20/143.
Lichtwitz: Die Praxis der Nierenkrankheiten, Berlin, Springer. 1934.
— Kli. Wo. 1932/952.
Morawitz und *Schloß*: Kli. Wo. 1932/1628.
Nonnenbruch: Wien. Kli. Wo. 1937/211.
— Dtsch. med. Wo. 1937/7.
— Med. Klin. 1935/101.
— M. m. W. 1936/629.
Olmer et Vague: Ref. Zbl. inn. Med. 84/130.
Parenti: Ref. Zbl. inn. Med. 85/376.
Pytel: Arch. klin. Chir. 187/27.
— Wien. Kli. Wo. 1937/965.
Rathery: Ref. Zbl. inn. Med. 88/417.
Rosegger: Med. Welt 1937/384.
Rosenbaum: Dtsch. Z. Chir. 243/66.
Schutz: Ref. Zbl. inn. Med. 68/355.
Uebelhör: Wien. Kli. Wo. 1937/115.
Varela: Ref. Zbl. inn. Med. 70/143.
Varela et Rubino: Ref. Zbl. inn. Med. 80/482.
Vallery, Radot: Ref. Zbl. inn. Med. 72/5.
Weiser: Med. Kli. 1936/1524.
— Z. klin. Med. 130/621.

Lebenslauf

Am 2. Februar 1913 wurde ich als Sohn des Kaufmanns *Emil Weigel* und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Kastner in Pforzheim geboren.

Nach vierjährigem Volksschulbesuch von 1919 bis 1923 wechselte ich im Frühjahr 1923 auf das humanistische Reuchlin-Gymnasium zu Pforzheim über. Ich verweilte dort neun Jahre und beschloß diese Ausbildungszeit mit dem Zeugnis der Reife Ostern 1932.

Mein medizinisches Studium begann ich darauf im Sommersemester 1932 in Heidelberg, wo ich auch im August 1934 das Physikum bestand. Die ersten beiden klinischen Semester belegte ich ebenfalls in Heidelberg. Nach fast zweijähriger Pause infolge von Krankheit griff ich dann im Sommersemester 1937 in München erneut das Studium auf und absolvierte dort das medizinische Staatsexamen im Frühjahr 1939.